

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940
1945

N°

THÈSE 782

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Hélène SEILINGER

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Née le 15 Décembre 1914, à Lasalle (Gard)

-1 JUL 1949

Étude critique de l'influence de l'alimentation sur le développement des tumeurs

Président : M. BÉNARD, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1940

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Hélène SEILINGER

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Née le 15 Décembre 1914, à Lasalle (Gard)

Étude critique de l'influence de l'alimentation sur le développement des tumeurs

Président : M. BÉNARD, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1940

L — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
»	FIESSINGER.
»	LOEPER.
»	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIE.
»	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgic.
BARIÉTY Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) . Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) . Hydrologie.
BONNET Bactériologie.
BOULANGER Chimie.
BOULIN Pathologie médicale.
BROUET Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.
CACHERA Pathologie médicale.
CORDIER Anatomie.
COSTE Pathologie médicale.
COUVELAIRE Urologie.
DELARUE Anat. pathologique.
DELAY Pathologie médicale.
DEGREZ Physique.
DESOILLE Médecine légale.
DIGONNET Obstétrique.
DOGNON Physique.
FEVRE Pathologie chirurgic.
FUNCK Pathologie chirurgic.
GALLIARD Parasitologie.
GARCIN Pathologie médicale.
M^{lle} GAUTHIER-VILLARS Anat. pathologique.
GAYET Physiologie.
DE GENNES Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
HAGUENAU Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-Rhino-Laryngol.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOL Obstétrique.
LAVIER Parasitologie.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathol. expérimentale
LENEGRE Pathologie médicale.
M^{lle} J. LEVY Pharmacologie.
MARCHAL Pathologie médicale.
MENÉGAUX Pathologie chirurgic.
MOLLARET Pathologie médicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
PATEL Pathologie chirurgic.
PETIT-DUTAILLIS ... Pathologie chirurgic.
RENARD Ophthalmologie.
RICHTET Physiologie.
SENEQUE Pathologie chirurgic.
SICARD Pathologie chirurgic.
SOULIE Pathologie médicale.
SUREAU Obstétrique.
TURPIN Pathologie médicale.
WILMOTH Pathologie chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgic.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILEY-BERT Physiologie.
GUÉNIOT Obstétrique.
HEITZ-BOYER Pathologie chirurgic.

MM.

LARDENNOIS Pathologie chirurgic.
LE LORIER Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE ... Parasitologie.
VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE
BRULÉ
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER
DONZELOT
HUGUENIN Clinique Médicale.
LAROCHE (Guy)
LIAN
MOREAU
PIEDELIEVRE
SÉZARY
DUVOIR
GASTINEL

MM.

BASSET
BROcq
CADENAT
GATELLIER Clinique Chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINS
LEVEUF
MOULONGUET
MOURE
QUENU
ECALLE
METZGER Clinique Obstétricale.
PORTES
VIGNES

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON FRÈRE

A MES AMIS

A TOUS LES MIENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153310_0104

A M. LE PROFESSEUR HENRY BÉNARD

Médecin des Hôpitaux
Professeur de Pathologie Expérimentale à la Faculté
de Médecine de Paris

*En témoignage de ma respectueuse gra-
titude pour l'honneur qu'il nous a fait
en acceptant la Présidence de cette
thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

Le processus de croissance exubérant et désordonné qui caractérise les tumeurs malignes éveille immédiatement l'idée qu'il doit exister, entre tissu normal et tissu cancéreux, une différence profonde dans les modalités de la nutrition et du métabolisme.

Ce n'est qu'assez récemment que l'on a pu aborder directement ce problème; la vitesse de croissance, la respiration tissulaire ont été en particulier l'objet de travaux approfondis ; mais il ne semble pas que les recherches menées dans ce sens aient jusqu'à présent fourni les renseignements que l'on en attendait ; et il est même surprenant de constater qu'il n'existe pas, en général, de différence frappante entre cellule cancéreuse et cellule normale, au point de vue métabolisme, teneur en diastases, et composition chimique dans l'acception la plus générale du terme.

Mais, bien avant que la technique moderne ait permis d'envisager le problème sous cet angle, on s'était demandé s'il ne serait pas possible d'influencer la croissance des tumeurs, en modifiant les conditions générales de la nutrition de l'organisme par l'institution de régimes appropriés. Cette idée, que le simple sens commun avait déjà fait naître aux

âges pré-scientifiques de la médecine, prend la valeur d'une hypothèse de travail cohérente et logique, depuis que nous connaissons avec précision le rôle, dans les processus de croissance, d'un équilibre défini entre les différents constituants de la ration alimentaire, et surtout de la présence dans le régime d'éléments actifs à de très faibles doses, comme certaines matières minérales, ou des substances organiques dont beaucoup sont actuellement parfaitement connues au point de vue chimique, les vitamines et prévitamines.

Il était naturel de tirer parti de ces acquisitions nouvelles pour tenter d'apporter quelques précisions à la conception de Tumeur Maligne, qui reste si vague en dépit de tous les efforts. Effectivement, les travaux cliniques et expérimentaux ont été extrêmement nombreux sur ce point, dans ces dernières années. Aussi bien, nous proposons-nous bien moins d'en faire ici l'analyse complète, que de montrer de quelle façon le problème se pose actuellement, combien la recherche scientifique sur de tels sujets doit bénéficier des progrès de la technique biologique contemporaine, et de critiquer la légitimité d'une application clinique éventuelle des résultats acquis.

I

Une pareille étude nous amènera nécessairement à envisager un très grand nombre de faits disparates. Pour lui donner néanmoins autant d'unité qu'il est possible, nous en éliminerons un certain nombre de points de vue accessoires, ou ne rentrant qu'indirectement dans le cadre que nous nous sommes proposé.

1) Nous considérons comme en dehors du sujet l'étude du métabolisme de l'organisme cancéreux, sauf dans la mesure où cette étude a pu donner l'idée d'un trouble de la nutrition que l'on pensait être directement en rapport avec l'évolution de la tumeur, et que l'on pouvait corriger par l'institution d'un régime convenable, espérant influencer par là l'évolution du cancer.

2) Nous ne discuterons pas non plus le rôle de l'alimentation dans l'étiologie des lésions ou affections considérées comme prédisposant à certains cancers de l'appareil digestif. Outre que cette discussion mènerait à faire une trop grande place à la notion très imprécise de lésion pré-cancéreuse, elle conduirait à une extension vraiment excessive du

sujet, puisqu'il faudrait envisager, entre bien d'autres problèmes analogues, le rôle des facteurs diététiques dans l'étiologie de la lithiase vésiculaire ou des infections chroniques du gros intestin, par exemple.

3) Enfin, nous ne nous arrêterons pas aux discussions sur l'apparition de cancers « parasitaires » dus à l'ingestion d'œufs ou de larves vivantes d'helminthes. En raison de l'importance de ce chapitre de la pathologie expérimentale, nous rappellerons cependant que le premier fait de cet ordre scientifiquement établi est le rôle étiologique d'un nématode, le « *Spiroptera néoplastica* », dans certaines végétations papillomateuses et cancéreuses de l'estomac du rat pie, démontré par Fibiger dès 1913. Bullock, Curtis et Rohdenburg ont pu, dans un très grand nombre de cas, produire chez le rat un sarcome primaire du foie en faisant ingérer aux animaux les œufs d'un ténia (*Toenia Crassicolis*). On a enfin rapoprté à l'ingestion habituelle de larves de *Distoma* la fréquence des cancers observés dans certaines populations de pêcheurs d'Extrême-Orient, qui ont coutume de manger du poisson cru.

Un problème connexe, et qui mérite d'être évoqué ici, est la variation dans le degré de prédisposition à certains cancers qui résulterait d'une infestation parasitaire habituelle. Les seules données expérimentales précises sur ce sujet sont celles de

March, relatives au cancer de la mamelle de la souris: Dans une souche hautement prédisposée, et ordinairement soumise à une infection chronique par les nématodes, il a pu isoler et débarrasser complètement de parasites pendant 13 générations successives un lot d'animaux, et il a observé corrélativement une diminution du nombre des cancers et une tendance à la régression spontanée. Ces recherches demandent confirmation. Il est vraisemblable que March avait seulement isolé, à l'intérieur d'une souche insuffisamment homogène, une sous-lignée moins sujette au cancer de la mamelle que la souche originelle.

II

Les Procédés d'Investigation dont nous pouvons disposer pour aborder ce problème :

a) Les données d'ordre statistique, clinique et para-clinique, fondées sur l'observation des cancers dans l'espèce humaine.

b) Les données expérimentales : valeur relative des différents matériels expérimentaux employés à cette fin :

- tumeurs transplantables,
- tumeurs provoquées par virus ou agent chimique,
- tumeurs spontanées.

A. — *Les données statistiques*

La constatation de cancers avec une fréquence inusitée dans certaines populations ayant des habitudes alimentaires particulières est l'un des premiers faits qui aient fait penser au rôle possible de l'alimentation dans l'étiologie du cancer. On a prétendu, par exemple, que le cancer est inconnu chez les Hindous orthodoxes, auxquels leur religion interdit

l'alimentation carnée ; on a dit de même que le cancer n'existe pas chez les Indiens d'Amérique qui vivent dans les « réserves » ; on a encore prétendu qu'il est absolument exceptionnel dans les tribus noires de l'intérieur de l'Afrique, et n'apparaît avec une fréquence notable que chez les indigènes vivant sur la côte, au contact des blancs. Mais ces notions reposent très souvent sur des observations fort superficielles, et demandent à être vérifiées et sévèrement critiquées. Le cancer, comme l'a montré Hoffmann, existe aussi bien chez les Hindous que chez les nègres de l'Afrique centrale ; mais nous manquons d'observations approfondies et de tableaux statistiques utilisables. A supposer même que ces différences soient parfaitement établies, il faudrait se montrer extrêmement prudent en comparant deux populations profondément différentes par leur habitat et leur genre de vie, avant d'attribuer à une modalité déterminée de l'alimentation la différence constatée dans la fréquence du cancer ; bien d'autres éléments d'ordre hygiénique peuvent jouer — mis à part le facteur constitutionnel, dont l'importance essentielle n'est plus à prouver, et qui doit être à priori totalement distinct quand on compare des populations de race différente habitant des régions éloignées du globe.

Une cause d'erreur sur laquelle il convient d'insister est la différence entre la longévité moyenne des populations, le cancer ayant d'autant plus de chances de se manifester dans une population don-

née que l'âge moyen des individus qui la composent est plus avancé. C'est sans doute à l'accroissement de la longévité qu'il faut rapporter la fréquence croissante des cancers observés dans le monde civilisé, comme l'établissent assez clairement les tableaux statistiques des compagnies d'assurances sur la vie. Néanmoins, à ce point de vue aussi, des facteurs alimentaires ont été incriminés : J. E. Barker accuse la consommation surabondante de sucre et la déficience en vitamines ; Erwin Liek fait jouer un rôle essentiel à la consommation des conserves, et en particulier à l'emploi de colorants et d'ingrédients chimiques divers dans la conservation alimentaire des aliments.

De l'examen critique d'un grand nombre de conceptions de cet ordre on garde souvent l'impression qu'elles ont été dictées par les idées préconçues, telles que la nécessité de revenir à une « nourriture naturelle », conceptions gratuites et sans signification précise qui ont bien plus à voir avec la conviction à priori qu'avec le souci de la vérité scientifique. Un bon exemple de cet état d'esprit est celui de beaucoup d'adeptes du régime végétarien, qui croient fermement que cette alimentation préserve du cancer. Or, une communication de la British Empire Cancer Campaign (1930) rapporte les résultats de l'enquête statistique sur la mortalité cancéreuse dans les divers ordres religieux de l'Angleterre. Dans certains de ces ordres, l'alimentation était rigoureusement végétarienne, tandis que dans les autres

les règlements autorisaient la viande et le poisson : les statistiques ne révèlent entre les deux groupes aucune différence du point de vue de la fréquence du cancer, et permettent de conclure que le régime végétarien ne présente à cet égard aucun avantage sur une alimentation mixte rationnelle.

Les données cliniques et para-cliniques

On conçoit aisément que la simple observation clinique ne soit susceptible d'apporter au problème que des éléments rares et contestables. On peut citer néanmoins à ce sujet le rôle que certains cliniciens attribuent aux boissons alcoolisées dans l'étiologie de certains cancers, particulièrement des voies digestives supérieures. L'abus des condiments et des épices a également été incriminé par certains. Quant au rôle possible de l'usage du tabac dans l'extension croissante des cancers pulmonaires, c'est un point très controversé, qui rentre à peine dans notre étude, et sur lequel nous ne nous arrêterons pas.

Nous avons déjà indiqué que nous considérons comme en dehors de notre étude les recherches para-cliniques qui se donnent pour objet de jeter quelque lumière sur le métabolisme de l'organisme cancéreux. Cependant, il a pu arriver que telle ou telle modification des constantes physico-chimiques des humeurs ayant été considérée, à tort ou à raison, comme constante et caractéristique, on en ait déduit que cette condition humorale particulière était di-

rectement en rapport avec la cause du cancer ; de là à tenter d'influencer la marche du cancer en corrigeant le trouble métabolique par l'institution d'un régime approprié, il n'y avait qu'un pas que nombre d'auteurs n'ont pas hésité à franchir. A peine est-il besoin de dire combien de telles conceptions prêtent à priori à la critique. Tout d'abord, les résultats qu'ont donnés les recherches de cet ordre sont extraordinairement discordants, très souvent contradictoires, et on ne connaît pas actuellement de trouble humoral suffisamment net et constant pour être tenu pour caractéristique de l'état cancéreux. Au cas même où il existerait, dans un certain type de cancer, une déviation constante du métabolisme dans un sens bien défini, il ne s'ensuivrait pas nécessairement que cette condition humorale soit directement liée à la cause du cancer, ni que sa suppression suffise à modifier en quoi que ce soit l'évolution de la tumeur. Cette dernière condition fût-elle réalisée, il serait sans doute très difficile de modifier efficacement l'état humoral du sujet par les seuls moyens de la diététique.

Malgré l'intérêt pratique limité de ces conceptions, nous rappellerons certaines d'entre elles qui ont connu un succès particulier, ou ont donné lieu à d'intéressants travaux d'ordre expérimental.

Les troubles de la cholestérolémie ont été particulièrement étudiés, et l'on s'accorde en général pour admettre qu'il existe une hypercholestérolémie notable dans le plasma, faible dans les globules.

Nous aurons l'occasion de revenir plus longuement sur le rôle des stérols, introduits expérimentalement dans l'alimentation, dans la détermination des tumeurs.

L'équilibre acido-basique a également été l'objet d'étude multiples, qui ont conduit à admettre l'existence fréquente chez les cancéreux d'une alcalose faible, mais nette, portant sur le pH et non sur la réserve alcaline. Comme il paraît vraisemblable que le terrain cancéreux doit être alcalosique, il est tout à fait naturel de chercher à combattre cette tendance par une alimentation acidifiante. De telles recherches sont cependant très peu nombreuses, sans doute à cause des difficultés auxquelles se heurte immédiatement une telle entreprise. Du reste, l'action acidifiante de l'alimentation, à l'inverse de l'alcalose cancéreuse, s'exerce sur la réserve alcaline et non sur le pH; et les processus normaux de régulation, respiratoires en particulier, paraissent infiniment plus puissants que les moyens diététiques que nous sommes susceptibles de mettre en œuvre.

En ce qui concerne la teneur du sang des cancéreux en éléments minéraux, le potassium serait accru, tandis que le calcium total serait diminué. Il y aurait d'autre part une diminution du calcium par rapport au sodium. Nous verrons plus loin que le rôle étiologique de l'alimentation minérale, et plus particulièrement du potassium, du calcium et du magnésium alimentaires, ont été l'objet de multiples travaux.

Enfin, une série de recherches d'inspiration para-clinique et qui ont eu un certain retentissement, sont celles de Freund et Kaminer, fondées sur l'idée d'une action cancérigène des graisses d'origine animale. Ces auteurs ont montré d'abord que le sérum de l'homme normal est capable de lyser les cellules cancéreuses, tandis que le sérum des cancéreux est privé de cette propriété. Bien plus, le sérum des cancéreux serait capable de protéger la cellule cancéreuse contre l'action « cancérolytique » qu'exercerait sur elle le sérum de l'homme normal. Freund et Kaminer ont attribué ce phénomène à des produits de la dégradation lipidique engendrés dans l'intestin, grâce à l'activité d'une flore microbienne spéciale. La flore intestinale normale serait « anti-cancéreuse », ceci grâce à la production des acides gras saturés qui détruisent les cellules cancéreuses. Chez le cancéreux, le métabolisme des microbes intestinaux serait modifié de telle sorte que son produit ultime ne serait pas l'acide gras saturé, mais des acides gras dicarboniques non saturés, « acides carcinomateux », qui possèdent un pouvoir protecteur vis-à-vis de la cellule cancéreuse. La substance-mère de l'« acide carcinomateux » serait, d'après Freund et Kaminer, la palmitine ; les auteurs, partant du fait que la palmitine est l'un des composants fondamentaux des graisses animales, prohibent du régime des cancéreux toute matière grasse d'origine animale. Mais nous verrons qu'expérimentalement, le rôle cancérigène des graisses est des plus discuta-

bles, et la conception de Freund et Kaminer, si elle a suscité de multiples controverses, peut être dès à présent considérée comme périmée.

B. — *Données expérimentales*

L'observation du cancer humain n'a pu, au total, apporter au problème qui nous occupe ici que fort peu d'éléments utiles et bien établis. Mais, si l'on quitte le domaine de la clinique pour celui de l'expérimentation, on se trouve sur un terrain infiniment plus solide. Sans doute, les très nombreux travaux effectués sur les rapports entre nutrition et cancer n'ont apporté aucun éclaircissement essentiel à la signification des tumeurs malignes ; néanmoins, ils ont permis d'établir un certain nombre de faits qui resteront acquis, et les progrès de la technique expérimentale laissent espérer de nouveaux et d'importants progrès.

Les premières recherches utilisaient de façon presque exclusive les tumeurs de greffe. On pratiquait la transplantation tumorale, dans des conditions aussi parfaitement identiques que possible, à deux lots d'animaux, l'un étant témoin, l'autre étant soumis à un régime alimentaire présumé susceptible d'influer sur le développement de la tumeur. Actuellement, ce matériel expérimental connaît une défaveur, car on s'est rendu compte qu'un animal greffé avec une tumeur d'origine étrangère n'inter-

vient que comme hôte, en fournissant à des tissus provenant d'une individualité différente un milieu plus ou moins propice au développement. Il convient cependant de remarquer que, si ces techniques présentent encore quelque intérêt, c'est précisément pour l'étude de la valeur du milieu intérieur de l'hôte vis-à-vis des cellules tumorales qu'il irrigue. Il semble donc que l'on soit autorisé à tenir compte des résultats obtenus à partir de tumeurs de greffe, en ce qui concerne l'action des conditions nutritives — comme en ce qui concerne certaines actions hormonales. Deux points sont toujours à considérer : la proportion des « prises » et la vitesse de croissance.

Mais l'emploi des tumeurs provoquées présente sans nul doute de multiples avantages. Il est d'abord beaucoup plus satisfaisant d'étudier les tissus modifiés de l'hôte lui-même. Ensuite, l'isolement de carbures d'hydrogène de haute activité carcinogénétique, comme le benzopyrène et le méthylcholanthrène, permet d'obtenir commodément des tumeurs, avec une fréquence et dans des délais assez bien déterminés, si les animaux en expérience sont suffisamment homogènes. En dehors des carbures cancérigènes, les cancers à virus — Sarcome de Rous des gallinacés, Papillome de Shope du lapin — sont également d'un emploi commode, et assez souvent utilisés.

Mais il convient de faire une place à part aux tumeurs spontanées, qui constituent le matériel d'étude le plus satisfaisant. La constitution de li-

gnées pures de souris et de rats, présentant certaines tumeurs avec une fréquence déterminée quand toutes les conditions extérieures, l'alimentation, et l'activité reproductrice sont constantes et stables, constitue sans doute le progrès le plus remarquable qu'ait accompli la technique biologique appliquée à la pathologie comparée. Ces lignées pures offrent à l'expérimentation des lots d'animaux aussi semblables que possible, leur très haut degré de consanguinité ayant pour effet de réduire au minimum l'hétérogénéité génétique. Les souches prédisposées à l'adénocarcinome mammaire offrent un intérêt tout particulier, car la tumeur est facile à reconnaître dès son apparition, et on peut aisément suivre sa croissance par des mensurations précises.

Tannenbaum, dans un travail tout récent et plein d'intérêt — malheureusement non encore publié — donne, pour justifier la validité de ses résultats expérimentaux, une série de conditions que l'on peut considérer comme les critères d'un travail expérimental valable, et mettant à profit toutes les ressources de la technique biologique contemporaine :

Il est indispensable de se servir d'animaux de lignée pure, la souris étant le matériel d'élection ;

Il faut garder un grand nombre de témoins, au moins autant que d'animaux en expérience.

Les animaux soumis au régime expérimental peuvent être plus petits que les animaux témoins, mais ils doivent être actifs, avoir un bon aspect et

le poil luisant ; ils ne doivent pas présenter de signes cliniques d'avitaminose — hormis, bien entendu, le cas où une certaine avitaminose est la condition expérimentale étudiée.

Les expériences doivent durer longtemps, 6 mois à un an, et l'on doit constater que la nourriture accordée aux séries expérimentales est suffisante pour les maintenir dans un état de santé convenable. On a remarqué depuis longtemps, en effet, que les tumeurs ont peu de tendance à se développer chez des animaux en très mauvais état général ; mais des expériences faites dans de telles conditions n'ont que peu de valeur vis-à-vis du stimulus que l'on s'était proposé d'étudier.

Enfin, il faut employer dans la mesure du possible ces nourritures standardisées dont l'usage se généralise de plus en plus dans les laboratoires de recherches, nourritures dont la teneur en matières minérales, organiques et vitaminiques est déterminée avec précision, et constante. En ce qui concerne les animaux en expérience, il serait souhaitable de préparer dans tous les cas une nourriture aussi semblable que possible à celle des témoins, et n'en différenciant que par le seul élément que l'on ajoute ou que l'on soustrait à la ration alimentaire normale.

III

ETUDE ANALYTIQUE DU ROLE DES DIFFÉRENTS CONSTITUANTS DE LA RATION ALIMENTAIRE NORMALE

Pour procéder à l'étude méthodique de l'influence que peut avoir chacun des aliments qui figurent à la ration alimentaire normale, il serait logique d'envisager séparément la transformation maligne d'une part, et d'autre part la croissance de la tumeur constituée ; car il s'agit là selon toute vraisemblance de deux processus fondamentalement différents, la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse devant être considérée comme un phénomène hautement spécifique, tandis que la croissance du tissu cancéreux ne paraît pas obéir à des lois foncièrement différentes de celles qui régissent la croissance des tissus normaux, comme l'ont montré les études expérimentales récentes sur la respiration tissulaire et les cultures de tissus. Mais ce plan, qui s'imposerait si nous étions renseignés sur la nature intime des phénomènes, présenterait plus d'inconvénients que d'avantages dans l'état actuel de nos connaissances, en obligeant à des redi-

tes incessantes et en créant une cause supplémentaire de confusion dans une question par elle-même très complexe. Aussi ferons-nous une étude analytique du rôle attribué à chacun des constituants de la ration alimentaire, en envisageant pour chacun d'eux la naissance et la croissance de la tumeur.

Nous exposerons d'abord les faits acquis sur l'influence de modifications globales de la quantité des aliments, sans déséquilibre ni défaut — autrement dit, les effets de la suralimentation et de la sous-alimentation.

Nous envisagerons ensuite les déséquilibres apportés dans la proportion qui existe normalement entre les 3 constituants fondamentaux de la ration alimentaire : lipides, glucides et protides.

Nous étudierons les effets des troubles, par excès ou par défaut, dans l'apport des substances nécessaires en petite quantité, comme les éléments minéraux et les vitamines ;

Enfin, dans un dernier chapitre, nous grouperons quelques problèmes connexes importants, comme le rôle attribué à des substances alimentaires particulières, les agents cancérigènes actifs par voie digestive, enfin les acquisitions récentes sur le rôle de l'allaitement dans l'étiologie de l'adénocarcinome mammaire de la souris.

A. — *Suralimentation et sous-alimentation*

De recherches étendues et consciencieuses, Hoffman a conclu que les individus atteints par le cancer ont, en général, une ration alimentaire plus élevée que les individus témoins, avec augmentation nette de la valeur calorique moyenne de la ration quotidienne. Expérimentalement, l'action accélératrice de la suralimentation sur la croissance des tumeurs a été reconnue par de nombreux auteurs. Quand on ajoute au régime alimentaire témoin une seule substance, il est parfois difficile de dire si l'on doit considérer l'effet constaté à une action spécifique de la substance essayée, ou à une amélioration de l'état général par un régime plus riche. Kreyberg, par exemple, ayant constaté une légère augmentation dans l'apparition des tumeurs de goudron chez la souris, sous l'influence de l'addition au régime de beurre ou de sucre, admet, après examen des faits, qu'il peut s'agir seulement d'un effet de suralimentation.

La sous-alimentation a donné lieu à des travaux expérimentaux plus nombreux, plus poussés et plus intéressants. Sugiura et Bénédic, dès 1926 ont conclu d'expériences faites à l'aide de transplants de carcinome de Flexner, chez le rat, que les greffes pratiquées sur des animaux recevant un régime de base qualitativement complet, mais limité quantitative-

ment au $\frac{1}{3}$ du besoin normal de nourriture, survivent moins souvent et poussent plus lentement que celles pratiquées sur des animaux bien nourris. Ils ont aussi montré que la sous-alimentation, instituée après que la greffe cancéreuse se soit bien établie chez les hôtes, n'a pas d'effet inhibiteur marqué sur la croissance ultérieure de la tumeur.

Bischoff et ses collaborateurs ont montré que la seule restriction des calories, sans déficience en éléments nutritifs essentiels, détermine un retard dans la croissance d'un sarcome transplantable de la souris. Plus tard, ils ont donné une estimation quantitative de leurs résultats : une restriction de 20 % sur l'apport calorique normal ne produit pas d'effet sur la vitesse de croissance de la tumeur chez des animaux normaux ; avec une restriction de l'apport calorique de 33 %, l'effet est léger, et il faut une restriction de 50 % pour que l'inhibition de la croissance tumorale soit nette.

Rous a employé des souris présentant spontanément des tumeurs et a étudié les récidives post-opératoires ; il laissait en place un petit fragment de la tumeur primitive, et en même temps faisait un implant sous-cutané avec la propre tumeur de l'animal. Il sous-alimentait ses animaux avec un régime reconnu suffisant pour les besoins quotidiens, mais insuffisant pour assurer une croissance normale. Quand la sous alimentation avait été mise en œuvre quelques jours avant l'opération, il y avait dans la plupart des cas un retard notable dans le dé-

veloppement des récidives et la croissance des greffes de la tumeur, par comparaison avec des témoins bien nourris.

Hill n'a pas trouvé que la sous-alimentation eut une influence notable sur la fréquence des tumeurs mammaires chez la souris. Mais le degré de sous-alimentation était modéré, semble-t-il, et la composition exacte du régime n'est pas indiquée.

Les recherches les plus récentes et les plus complètes sur ce point sont celles de Tannenbaum, qui a étudié, d'une part les tumeurs cutanées et sous-cutanées provoquées par le Benzopyrène, d'autre part, les tumeurs spontanées de la mamelle et du poumon. Il a été constaté qu'une sous alimentation réduisant la ration alimentaire de base — équilibrée par ailleurs — à la moitié ou au tiers de la quantité habituellement consommée par des animaux normaux, réduit de façon notable le nombre des tumeurs et retarde leur apparition. Il a également étudié de très près la croissance des tumeurs mammaires de la souris, en établissant par des mensurations précises l'indice moyen de croissance tumorale chez les animaux bien nourris et sous-alimentés. Si les animaux étaient normalement alimentés au moment du début de la tumeur, et si la sous-alimentation est mise en œuvre au début de son évolution, on constate que la tumeur, au bout de quelques jours de régime restreint, croît plus lentement, ou reste stationnaire, ou même régresse. Mais en aucun cas la régression ne fut complète, et les animaux mouru-

rent au bout de quelques semaines de sous-alimentation. Au contraire, les quelques tumeurs qui se développèrent chez des souris soumises depuis longtemps à la sous-alimentation, avaient un indice de croissance tout-à-fait comparable à celui des tumeurs développées chez des animaux bien nourris. De même, si, comme nous l'avons vu, les tumeurs provoquées par le benzopyrène chez des animaux sous alimentés, étaient rares et d'apparition retardée, ces tumeurs une fois apparues croissaient avec une rapidité comparable à ce que l'on observait chez les témoins.

INFLUENCE DES PROTIDES, GLUCIDES ET LIPIDES

Il était bien naturel de se demander si, parmi les 3 classes de substances alimentaires fondamentales — plastiques et énergétiques — l'une ne jouait pas un rôle privilégié dans le développement des tumeurs. A l'opposé des expériences relatées dans le chapitre précédent, celles qui vont suivre font intervenir des régimes expérimentaux où l'apport calorique est — en principe — respecté, mais où l'on a introduit un déséquilibre dans la proportion qui existe normalement entre les éléments du régime, par la suppression ou l'administration en quantité excessive de l'un de ces éléments.

a) *Protides*

L'activité prolifératrice intense qui caractérise le tissu tumoral devant a priori exiger un accroissement de l'apport en protides, l'idée que cette catégorie d'aliments a une importance décisive a été assez souvent soutenue. Les statistiques réunies par Hoffman tendent à établir que le régime des cancéreux est non seulement plus riche en calories, mais

aussi en protides, que celui des groupes humains servant de témoin. En réalité, nous avons fort peu de renseignements expérimentaux valables sur cette importante question, car presque tous les travaux publiés à ce jour ont trait à des tumeurs greffées, et ne renseignent pas sur le processus de la cancérisation. François, cependant, a montré que l'adjonction abondante de viande à l'alimentation normale n'a pas d'effet stimulant sur la cancérisation expérimentale par le goudron. Caspari a préparé longuement des souris par une alimentation anormalement riche en protides, puis a procédé à des greffes de tumeurs : il a constaté que cette préparation entravait nettement la prise et la croissance ultérieure du greffon néoplasique introduit. Une alimentation entièrement privée de protides est susceptible d'entraver notablement la croissance des tumeurs (Sugiura et Bénédicte). Mais cet effet n'a probablement rien de spécifique, et est en rapport avec le fait très général que les animaux en très mauvais état général (ce qui est nécessairement le fait d'animaux soumis à un pareil régime) ont peu de tendance à développer des tumeurs.

Il était beaucoup plus logique d'éliminer seulement du régime alimentaire un certain nombre d'acides-amino, comme le tryptophane, la tyrosine et la phényl-alanine, dont l'organisme animal est incapable d'effectuer la synthèse, et qui jouent un rôle de premier plan dans les processus de croissance. Partant de ces considérations théoriques, Cas-

pari a, le premier, tenté d'inhiber la croissance tumorale chez la souris en ne leur donnant pour protide que de la gélatine, qui est totalement privée de tyrosine et de tryptophane, sans obtenir de résultats satisfaisants. Sentanni, par des expériences analogues, aurait obtenu une inhibition de la croissance des tumeurs et surtout une prolongation sensible de la survie des animaux. Cramer, alimentant ses animaux avec de la zéïne, protide entièrement privé de glyocolle, de lysine et de tryptophane, mais également très pauvre en arginine et en histidine, a obtenu un ralentissement de la croissance tumorale : mais les animaux supportaient très difficilement cette déficience excessive en amino-acides, et succombaient beaucoup plus tôt que les témoins, ce qui enlève à ces travaux beaucoup de leur intérêt. Vlès et ses collaborateurs ont constaté qu'un certain nombre d'acides-amino exercent sur les carcinomes du goudron, chez la souris, un pouvoir inhibiteur, tandis que d'autres acides-amino favorisent la croissance des tumeurs. Au premier groupe figurent la cystine, l'alanine, la proline, ensuite l'acide aspartique, l'acide glutamique et l'arginine. La leucine, l'histidine, la tyrosine et le glyocolle favoriseraient au contraire la cancérisation. Les auteurs associent à l'administration alimentaire des acides-amino inhibiteurs, l'administration parentérale, par injections sous-cutanées : mais la seule absorption digestive aurait suffi à déterminer chez certains animaux, la régression des tumeurs. Les tumeurs spontanées

de la souris pourraient également être affectées par ce traitement. Ces recherches, déjà anciennes, ne paraissent pas avoir été confirmées. Plus récemment, Sharpless a maintenu des rats, pendant 3 mois ou davantage, à un régime qui, bien qu'adéquat au point de vue croissance et reproduction, était quantitativement déficient en cystine. Il a observé corrélativement une hyperplasie de la muqueuse gastrique, parfois de type malin ; il suffisait d'ajouter au régime 0,2 % de cystine pour voir disparaître les lésions.

b) *Glucides*

Les recherches sur ce point ont été particulièrement nombreuses, inspirées, dans une grande mesure, par la théorie de Warburg sur le métabolisme glucidique du tissu tumoral.

Kawamura et Kamikawa ont établi que l'alimentation riche en glucose accélère la cancérisation des souris traitées au goudron. Robdoni a constaté une influence analogue des injections de glucose. Nishyama, en administrant à des rats une solution d'ortho-aminoazotoluol par voie digestive, et en même temps des quantités importantes de sucre par voie parentérale, a obtenu des sarcomes polymorphes. Caspari, en préparant longuement des animaux par une alimentation très riche en glucides, a exalté leur réceptivité à l'égard des tumeurs de greffe. Ré-

ciproquement, Van Alstyne et Beebe ont constaté que l'alimentation préparatoire entièrement privée de glucides, à condition d'être prolongée pendant une durée suffisante, inhibe le développement ultérieur des tumeurs greffées. Très nombreuses également sont les recherches montrant que l'apport abondant des glucides exalte la croissance tumorale (Freund, Danysz et Skсыnski, Haendel et Tadenuma, Joannovits). Les divers osides, le glycogène introduits par voie parentérale agissent dans le même sens (Robdoni, Borrel et de Coulon, Ulezko-Stroganova). Parfentief et ses collaborateurs ont toutefois trouvé pour le glucose et l'arabinose une efficacité très faible.

Nous avons déjà dit combien il est difficile de reconnaître, dans les recherches de cet ordre, ce qui doit être attribué à une action spécifique de l'aliment étudié, de ce qui est un effet banal de suralimentation. Les auteurs qui admettent le rôle privilégié des sucres se fondent souvent sur la consommation élevée des glucides par les cellules cancéreuses (Mazbie, Krontowski et Bronstein), établie par la culture *in vitro* de tissu cancéreux. La teneur des tumeurs en sucre libre augmente d'ailleurs chez les rats et les souris, lorsqu'on ajoute du glucose à l'alimentation des animaux. (Cori et Cori).

c) *Lipides et substances lipoïdes*

Nous ne reviendrons pas ici sur les idées de Freund et Kaminer, attribuant aux lipides d'origine animale une importance primordiale dans la cancérisation. Des recherches de Caspari et Ottensooser, Nakahara, Friedberger et Heim, ont montré qu'une alimentation riche en huiles végétales entravait nettement la prise et la croissance des tumeurs greffables. Lecloux a trouvé que les oléates exercent sur la cancérisation par le goudron une action inhibitrice. Mais, dans ces expériences, les oléates n'étaient pas introduits dans l'alimentation ; ils étaient administrés par voie intra-péritonéale. Quant à l'action d'une alimentation riche en graisses sur la croissance des tumeurs constituées, elle se ferait pour la plupart des auteurs, dans le sens de l'inhibition (Sugiura et Bénédic, Caspari, Haendel et Tadenuma). Kreyberg a cependant trouvé qu'une alimentation riche en beurre exalte la croissance des tumeurs du goudron.

L'étude de l'action des stérois alimentaires présente un intérêt essentiel, puisque l'on rattache au noyau du cyclopenteno phénanthrène toute une série de composés chimiques de très grande importance biologique, et que certains carbures d'hydrogène apparentes sont doués d'une haute activité carcinogénétique.

Beaucoup d'auteurs admettent l'effet stimulant

du cholestérol introduit en quantité importante dans la ration alimentaire. Il favorise la croissance du cancer du goudron et tout particulièrement la dissémination de la tumeur initiale (Eber, Klinge et Wacker, Borst, Brancati, Roffo). L'action stimulante de l'alimentation au jaune d'œuf, signalée par Girio, doit peut-être être attribuée à sa haute teneur en cholestérol. Mais ce sont surtout les recherches de Roffo et de son école qui ont attiré l'attention sur le rôle pathogène du cholestérol. Roffo a pu obtenir chez le rat, des cancers cutanés par insolation, et a constaté que la cancérisation était toujours précédée d'une accumulation du cholestérol aux points irradiés. Roffo voit la cause première de la cancérisation dans la transformation oxydative du cholestérol soumis à l'irradiation solaire ou ultra-violette : le cholestérol oxydé donnerait, par une réaction de déshydrogénation, naissance à des corps étroitement apparentés aux substances cancérigènes connues. On retrouverait dans le spectre du cholestérol irradié les bandes caractéristiques du 1-2 dibenzanthracène et du 5-6 benzophénanthrène. Roffo considère le cholestérol oxydé comme facteur cancérisant essentiel, et ceci non seulement dans les épithéliomas par insolation, mais dans le processus de cancérisation le plus général. L'organisme serait susceptible de déterminer l'oxydation du cholestérol, donnant lieu à des substances cancérigènes. Il s'en faut de beaucoup, d'ailleurs, que les résultats de Roffo aient été confirmés par tous les auteurs qui se sont intéressés

à cet important problème. Il paraît très douteux, en tout cas, que cette conception puisse être étendue à toutes les espèces animales. Baumann et Rusch, utilisant le lapin, n'ont trouvé aucune influence nette du cholestérol ajouté en quantité importante au régime alimentaire : il n'a pu, ni stimuler la formation de tumeurs par irradiation ultra-violette, ni agir sur le développement du papillome par injection de virus de Shope ; chez la souris, il n'a pas modifié la vitesse de formation, le nombre ni les caractères histologiques de l'hépatome provoqué par l'aminoazotoluène. Par contre, Waterman a apporté des faits en faveur du rôle cancérigène du cholestérol : l'administration de cholestérol (par sonde œsophagienne, à raison de deux fois par semaine) à des souris soumises à un traitement par le goudron, provoque l'apparition de papillomes et parfois de cancer de la muqueuse gastrique. L'oléate de cholestérol peut d'ailleurs à lui seul donner naissance à des papillomes dégénérés, il aurait même provoqué dans un cas un adénocarcinome typique. Il est indispensable que le cholestérol soit dissous dans un corps gras ; en aucun cas des solutions colloïdales aqueuses n'ont pu donner lieu à un cancer gastrique.

La plupart des auteurs s'accordent sur l'effet exaltant que le cholestérol exerce sur la croissance des tumeurs constituées (Robertson et Burnett, Eber, Klinge et Wacker, Brancati, Robdoni, Bernstein et Elias, Moravek, Tesauero, Correa). D'après Sweet, Corson-White et Saxon, le cholestérol favoriserait

particulièrement les métastases. On oppose quelquefois à ces résultats l'effet inhibiteur que posséderait l'alimentation à base de substance nerveuse, de cerveau en particulier, le tissu des centres nerveux étant exceptionnellement riche en cholestérol. Ronsse a vu que ce mode d'alimentation entrave la cancérisation au goudron ; Oike, Kretzschmar ont vu d'autre part qu'il abaisserait le pouvoir proliférateur du cancer en général. En réalité, ces interprétations paraissent fort mal fondées ; l'effet n'apparaît nettement que si la matière cérébrale représente la quasi-totalité (80 % au moins) de l'alimentation ; or, toutes les expériences ont été faites sur des rongeurs, qui ne peuvent s'accommoder d'une nourriture très peu consistante, et il est très vraisemblable que les résultats constatés sont purement l'effet de la sous-alimentation.

L'action des lécithines a été moins étudiée que celle des stérols. Certains, avec Rohdoni et Roffo, admettent l'existence d'un antagonisme entre ces deux classes de lipoides, mais d'autres, comme Bernstein et Elias, n'ont pu constater un tel antagonisme.

ÉLÉMENTS MINÉRAUX

Le rôle éventuel du sodium, du potassium, du calcium et magnésium a été longuement discuté par Shear, dans une excellente revue critique parue en 1933. Il en ressort que les faits positifs en faveur d'une action quelconque de ces métaux sont très restreints et très discutables. Nous rappellerons seulement à cause de leur retentissement les travaux de Delbet et son école sur le magnésium, auquel est attribuée une efficacité prophylactique vis-à-vis du cancer. Cette action a été niée par nombre d'auteurs : Cilotti, Severi, Kreyberg et Schrader-Nielsen. Bien plus, Brumpt, étudiant l'action du magnésium alimentaire sur les cancers spontanés de la souris, a constaté un nombre nettement plus élevé de tumeurs chez les animaux traités que chez les témoins. Katsase, Sugiura et Benedict ont étudié l'action d'une nourriture préparatoire riche en magnésium sur le développement des tumeurs transplantables ; Ils en ont conclu qu'une alimentation riche en magnésium tendait à créer un terrain favorable à la prolifération tumorale.

L'ingestion de faibles quantités d'aluminium a été considérée comme susceptible de déterminer le cancer, et on a prétendu que l'usage d'ustensiles de

cuisine en aluminium était dangereux à cet égard. La vérification expérimentale de ces assertions s'est révélée entièrement négative (Lehmann, Ichok, Fischler, Bertrand et Serbescu).

Si certains composés arsenicaux figurent au nombre des substances cancérigènes classiques, il ne s'ensuit pas comme le pense Hoffman, que l'utilisation fréquente de produits arsenicaux dans l'horticulture présente un danger à cet égard. Caspari a montré que l'alimentation préparatoire prolongée des souris par différents composés arsenicaux augmentait plutôt la résistance des animaux vis-à-vis des tumeurs transplantables. Bayard a même préconisé l'emploi de l'arsenic à faibles doses comme moyen de prévention contre le cancer.

L'influence de l'alimentation minérale sur la croissance des tumeurs constituées a également été l'objet d'un grand nombre de travaux de médiocre intérêt. On admet généralement que le potassium intensifie la prolifération tumorale, que le calcium la ralentit (Langfeld, Goldzieher et Rosenthal, Haendel, etc.). Le sodium ne paraît pas exercer d'action appréciable. D'après Collier et Cohn, l'injection de chlorure de sodium, même à faible dose, augmenterait la tendance à la malignité de la tumeur de Brown et Pearce du lapin.

VITAMINES

Les progrès étonnants de nos connaissances sur les vitamines donnent à ce chapitre un intérêt tout particulier, et pourtant les résultats de la recherche sur ce point sont à l'heure actuelle extrêmement confus. Il n'y a là rien qui doive surprendre, si l'on réfléchit aux difficultés exceptionnelles qu'offrent des travaux expérimentaux de cet ordre. Pour étudier par exemple, l'effet d'une avitaminose donnée sur un certain cancer expérimental, il est nécessaire, non seulement de donner à l'animal un régime approprié, mais de l'avoir donné suffisamment tôt avant l'application du stimulus cancérigène pour que les réserves vitaminiques constituées avant l'institution du régime soient épuisées à l'époque présumée de l'éclosion du cancer. Il sera très difficile, dans ces conditions, de conserver les animaux suffisamment longtemps, et dans un état général assez satisfaisant pour que l'expérience ait toute sa signification. On sait, d'autre part, que toutes les espèces animales ne sont pas également sensibles à toutes les avitaminoses ; comme d'autre part, le nombre des espèces animales offrant un matériel d'étude pour le cancer expérimental vraiment satisfaisant

n'est pas très élevé, il est souvent difficile de réaliser des expériences parfaitement démonstratives.

On a parfois attribué la valeur d'un état précancéreux aux kératisations des muqueuses consécutives à la carence en Vitamine A ; mais la transformation maligne n'a jamais été observée de façon régulière. Saiki aurait obtenu une cancérisation fréquente de la muqueuse gastrique kératinisée, chez le rat, en faisant alterner avitaminose et hypervitaminose A. On peut rapprocher de ces résultats ceux de Erdmann, qui a fait alterner un régime riche en facteurs B avec un régime riche en graisses et en vitamine A. Les rats ayant pu supporter ce régime de 100 à 200 jours présentèrent, avec une fréquence considérable, des tumeurs sarcomateuses, en dehors du tractus gastro-intestinal. Murray et Passey ont repris ces recherches sans pouvoir les confirmer.

Nous rappellerons ici les recherches effectuées à l'aide de l'huile de foie de morue, bien qu'elles soient périmées depuis que nous pouvons disposer de vitamines à l'état isolé. L'huile de foie de morue renferme en dehors du facteur A, des quantités importantes de Vitamine D, et d'autres lipoides, stérols en particulier ; si son efficacité était établie, il faudrait encore dissocier l'action de chaque constituant ; Mais les résultats n'ont pas été démonstratifs. Caspari a montré que l'alimentation préparatoire à l'huile de foie de morue ne modifiait notablement, ni le pourcentage des greffes positives, ni le taux de croissance des tumeurs transplantables.

Harde et Koboziëff ont trouvé que, dans les souches de souris dont la prédisposition au cancer est faible, l'effet de l'huile de foie de morue est nul ; par contre, dans une souche de souris fortement prédisposée au cancer de la mamelle, elle aurait amené une diminution notable de la proportion des cancers. De Ligneris a procédé à une expérience tout à fait analogue, avec un résultat négatif.

Les résultats expérimentaux ne sont pas moins contradictoires en ce qui concerne les facteurs B. Abderhalden, ayant soumis des rats à une alimentation consistant exclusivement en riz décortiqué et en lait, a constaté l'apparition de tumeurs malignes chez 17 animaux sur 86, au bout de 1 an à 2 ans 1/2 de ce régime très pauvre en facteur B. Mais tout récemment, Lauber, étudiant le cancer provoqué par application cutanée de méthylcholanthrène, voit que le défaut de vitamines hydrosolubles retarde son apparition ; si on fournit ces vitamines en grande abondance, les cancers se développent à la même vitesse que chez les témoins. Nakahara a montré que la vitamine B n'a pas d'effet significatif sur le développement de l'hépatome provoqué par le méthylaminoazotoluol chez le rat. Kuwabara et Taniguchi ont étudié l'effet des troubles de l'apport en vitamine B sur le sarcome de Rous de la poule ; une alimentation préparatoire riche en vitamine B favorise le développement des tumeurs ; l'alimentation pauvre en facteur B exerce par contre une action inhibitrice. La carence en facteur B₂ seul paraît sans effet

sur la prise des tumeurs greffées chez le rat. Maisin a publié récemment les résultats d'une série de recherches dont il conclut qu'il est possible d'agir efficacement sur les cancers expérimentaux par l'alimentation. Il a étudié particulièrement les cancers du foie, chez le rat, par orthoaminoazotoluol, diméthylazobenzol, diméthylamonoazobenzène, et les cancers de la souris par application cutanée de benzopyrène et de méthylcholantrène. La farine totale de seigne s'est révélée douée d'un pouvoir inhibiteur particulièrement énergique. Cette action serait due, tout au moins en partie, à la présence de vitamine B₁ phosphorylée et d'amide nicotinique, l'une et l'autre s'étant également montrées actives, mais à un moindre degré que la farine de seigle totale.

L'administration abondante et prolongée de vitamine D favorise légèrement, d'après Caspari, la croissance des tumeurs transplantables chez la souris.

L'action de la vitamine C a été beaucoup moins étudiée — sans doute parce que la souris et le rat, qui sont les animaux les plus communément employés en cancérologie expérimentale, ne sont pas sensibles à cette avitaminose.

Rowntree, en 1937, a publié des résultats expérimentaux qui ont eu un grand retentissement. En mélangeant à la nourriture de rats blancs de lignée pure, de l'huile de germe de blé brute, à la dose de 4 cc. environ par jour, il a déterminé dans un très grand nombre de cas et très rapidement (54 jours

en moyenne) l'apparition de sarcomes abdominaux. Cette huile de germe de blé est particulièrement riche en vitamine E. Ainsi, pour la première fois, une substance alimentaire, et vraisemblablement vitaminique, faisait figure d'agent cancérigène puissant. Mais ces résultats n'ont jamais pu être confirmés par les nombreux auteurs qui ont cherché à répéter les travaux de Rowntree, avec des techniques identiques ou légèrement différentes (Evans et Emerson, Carruthers, Dingemanse et Van Eck, Day, Becker et Mac Collum, Halter).

Certains produits alimentaires, mal définis chimiquement et ne possédant pas d'activité biologique spéciale, ont été tenus pour susceptibles de favoriser ou d'inhiber le développement des tumeurs.

C'est ainsi que Bellows, en 1931, a publié l'apparition de sarcomes péritonéaux, chez le rat, après injection péritonéale de jus de tomate. Les résultats étaient les mêmes lorsque le jus de tomate était ajouté à la nourriture des animaux. Bellows rattacha le phénomène à la présence d'un bacille du groupe subtilis que l'on peut cultiver assez régulièrement à partir du jus de tomate. L'injection de cultures pures, aussi bien que l'adjonction de minimes quantités de ces cultures à l'alimentation des animaux, suffisait à produire le sarcome. Le bacille pouvait être obtenu à partir de tomates de provenances très diverses. Ces travaux présentaient évidemment un très grand intérêt théorique et pratique. Ils ont été confirmés par Plonskier, qui, en traitant 6 rats par des injections de jus de tomate, a vu se développer dans 2 cas des sarcomes du péritoine ; leur structure histologique n'était cependant pas conforme aux descriptions de Bellows.

Tous les autres expérimentateurs ont obtenu des résultats négatifs ; certains, comme Caspari, Klein, Klinke et Anser, ont bien obtenu, par injection intrapéritonéale de jus de tomate, de petites formations tumorales du péritoine ; mais il s'agissait toujours de réactions inflammatoires comme peut en déterminer l'introduction de tout corps étranger, et jamais aucune tumeur sarcomateuse n'a été constatée par ces auteurs. Quant à l'alimentation par les tomates, elle n'a jamais donné de tumeurs d'aucun type, en dehors des essais publiés par Bellows lui-même.

L'abus des condiments a été considéré comme susceptible de favoriser l'apparition du cancer. Comme tant d'autres idées qui ont été émises sur la question, celle-ci paraît procéder d'idées préconçues sur la « nourriture naturelle » et n'a que bien peu de fondement clinique et expérimental.

L'action de l'ail a été étudiée par plusieurs auteurs. Caspari a vu qu'une alimentation préparatoire par l'ail frais diminue le nombre des prises de greffes tumorales chez la souris, et inhibe leur croissance. De même, Makowski a constaté que le sarcome d'Erlich n'a pas pris chez 6 souris sur 29 qui avaient de l'ail frais tous les jours dans leur régime, tandis que, chez 36 témoins, une seule inoculation tumorale a été infructueuse.

Strong a observé que l'adjonction d'essence de thym à la nourriture retarde l'apparition des cancers

dans certaines souches de souris prédisposées. L'essence de *Gaultheria* s'est révélée encore plus active. Strong a cherché quel était le produit actif, et a isolé un heptaldehyde qui lui a paru doué de propriétés, non seulement préventives, mais curatives, vis-à-vis du carcinome mammaire de la souris. Ces recherches, actuellement en cours, attendent confirmation.

Enfin, on a très souvent tenté d'agir sur le développement des tumeurs en donnant aux animaux en expérience une alimentation riche en viscères divers. Nous avons déjà eu l'occasion de parler de l'effet de l'alimentation à base de substance cérébrale, et de dire ce qu'il faut penser de tels résultats. Il est vraisemblable que beaucoup d'essais du même genre sont entachés des mêmes causes d'erreurs ; les animaux en expérience ont une alimentation tellement différente de celle qui convient à leur espèce — particulièrement quand il s'agit, comme c'est si souvent le cas, de rongeurs — qu'ils ne peuvent couvrir leurs besoins alimentaires, et l'effet de la sous-alimentation l'emporte probablement de beaucoup sur celui de l'action spécifique du viscère étudié.

D'après Jacobs, une alimentation prolongée par une préparation à base d'extraits de duodénum, de pancréas, de rate et de foie empêcherait, dans 80 à 100 % des cas, la prise des greffes tumorales expérimentales. Il a constaté en outre, avec Kretzschmar, une action nettement inhibitrice de la muqueuse de l'intestin grêle. Sugiura et Benedict ont procédé à

l'essai en série de l'alimentation à base de rate, de foie, de rein, d'ovaire, de testicule, de thymus de veau, de cerveau de bœuf et de viande de bœuf maigre. Seul le cerveau a donné des résultats, et nous avons vu dans quelles conditions.

L'alimentation au foie a été particulièrement étudiée — peut-être à cause de son succès dans le traitement de l'anémie pernicieuse. La plupart des auteurs admettent qu'elle accélère la prolifération du cancer (François, Maisin, de Coulon et Ugo, Caylor). Woglom ne lui a trouvé aucune activité particulière. Kreyberg a obtenu à la fois une augmentation du nombre et de la vitesse de croissance des papillomes et des carcinomes du goudron chez la souris, par adjonction au régime de foie frais de porc, ou de glande thyroïde desséchée. Nakahara et ses collaborateurs ont étudié l'action de la poudre de foie de bœuf desséché introduite dans l'alimentation en même temps que le diméthylaminoazotoluol à dose concérigène. Non seulement le cancer du foie n'est pas apparu, mais les auteurs signalent que le foie est resté microscopiquement normal, ce qui indique que même la cirrhose qui est régulièrement le résultat du traitement par les aminoazotoluols, a été prévenue.

De Coulon et Ugo ont groupé les substances alimentaires en 2 catégories, selon qu'elles favorisent ou entravent la croissance tumorale. Le jaune d'œuf, le foie de porc et la levure de brasserie appartiennent

nent à la première catégorie ; le mélange de certains acides aminés ainsi que l'estomac de porc appartiennent à la seconde. Maisin a de même établi une distinction entre substances « problastiques » et « antiblastiques ».

LES SUBSTANCES CARCINOGENÉTIQUES ACTIVES PAR VOIE DIGESTIVE

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de substances alimentaires, nous ne croyons pas pouvoir passer ici sous silence les agents cancérogènes actifs par voie orale, découverts au Japon par Kinoshita, Nakahara et leurs collaborateurs. Les plus importants sont deux substances colorantes jaunes isomères, l'ortho aminoazotoluol et le diméthylaminoazobenzène — celui-ci souvent désigné sous le nom de « butter yellow ». Ces produits s'administrent par voie digestive, en solution dans l'huile d'olive ; ils déterminent l'apparition de cirrhose du foie, d'hépatomes ou de cancers hépatiques. L'animal réactif d'élection est le rat. On obtient également des carcinomes hépatiques chez la souris, mais pas chez le lapin ni chez la poule. Les rats répondent à l'injection sous-cutanée par l'apparition d'hépatomes, mais l'application directe au niveau des viscères sous forme de tablettes est inactive. Kinoshita a obtenu des papillomes multiples de l'estomac chez des rats nourris avec du riz non décortiqué contenant du oxy azobenzène.

Les hydrocarbures cancérogènes courants, méthylcholanthrène et benzopyrène en particulier, sont inactifs par voie digestive.

ROLE DE L'ALLAITEMENT DANS L'ÉTIOLOGIE DE L'ADÉNOCARCINOME MAMMAIRE DE LA SOURIS

Si ce chapitre se place tout à fait à part dans le cadre de la question que nous traitons ici, il n'en est pas moins l'un des aspects les plus neufs, les plus intéressants et les mieux établis scientifiquement.

Après que l'expérience classique de Little eût montré que, dans les croisements entre souris de souche prédisposée à l'adénocarcinome mammaire et souris de souche exempte, tout se passe comme si la mère intervenait seule pour transmettre la prédisposition ou la non-prédisposition au cancer, la question se posa de savoir de quelle manière s'exerçait cette influence maternelle extra-chromosomale, qui joue un rôle décisif dans l'étiologie de ce type de cancer.

Alors que, avec la plupart des auteurs qui ont vérifié le fait, Kreyberg s'arrêtait à l'idée très théorique qu'il s'agissait là d'un cas d'hérédité cytoplasmique, Bittner eut le mérite de choisir comme hypothèse de travail celle qui se prêtait le mieux à la vérification expérimentale, à savoir, que l'influence maternelle s'exerce, en totalité ou en partie, par l'al-

lalement, ou plus généralement par tous les soins que le petit reçoit de sa mère pendant les premiers jours de sa vie. Il a réalisé des expériences d'adoption précoce, de petits de souche prédisposée par des mères de souche exempte, et réciproquement ; il a pu ainsi diminuer très notablement le nombre des cancers dans la souche sujette, et faire apparaître un nombre de cancers relativement faible, mais démonstratif cependant, chez les souris de souche exempte. Mais les résultats des expériences d'adoption ne prennent toute leur netteté que si l'on prend les animaux, non dans les lignées pures, mais dans les hybrides de première génération entre souris de lignée prédisposée et souris de lignée exempte : ce qui montre que, si une influence extra-chromosomale transmise par le lait joue le rôle majeur, la constitution génétique est loin d'être indifférente.

Andervont et Mac Eleney ont précisé certains points, montrant notamment que l'adoption avait peu d'efficacité si les petits avaient été laissés 36 à 48 heures avec leur mère ; de sorte que, ce qui décide si une souris donnée sera ou non menacée de mourir d'un cancer à l'âge adulte, c'est une certaine qualité du lait qu'elle a absorbé pendant les 2 premiers jours de sa vie. Il serait évidemment extrêmement important de connaître en quoi consiste cette qualité du lait maternel. On a supposé qu'il pourrait s'agir d'une hormone, ce qui paraît peu vraisemblable ; l'hypothèse d'un virus est peut-être plus plausible ; mais il paraît sage de s'en tenir pour le

moment, à une conception qui ne préjuge pas de la nature de la substance active, laquelle est peut-être encore sans analogue dans les faits biologiques connus. Quoiqu'il en soit, il est logique d'admettre que l'efficacité de l'allaitement est liée d'une manière ou d'une autre, à la perméabilité exceptionnelle que présente le tube digestif dans les premiers jours de la vie.

CONCLUSIONS

Parmi les méthodes de recherche sur les modalités de la nutrition liées à la prolifération tumorale, l'étude de l'influence de l'alimentation sur le développement des tumeurs paraît, de prime abord, la plus facile à réaliser et la plus susceptible d'applications pratiques immédiates. Aussi a-t-elle suscité de très nombreux travaux, dont le fondement théorique devient de plus en plus rationnel à mesure que nos connaissances sur les conditions alimentaires générales de la croissance se précisent.

Cependant, l'étude critique des résultats expérimentaux publiés à propos de l'influence attribuée respectivement,

— à chacune des grandes classes d'aliments organiques — glucides, lipides, protides — d'une part,

— et, d'autre part, à chacune des substances alimentaires actives à faibles doses — éléments minéraux, vitamines et prévitamines,

montre que le nombre des faits expérimentaux bien établis est extrêmement restreint .

Nombre de travaux retentissants, attribuant un pouvoir favorisant ou inhibiteur marqué, soit à une substance organique, soit à un élément minéral, soit même à une substance alimentaire non chimiquement définie et sans activité biologique spéciale par ailleurs, n'ont pas été confirmés et sont tombés dans l'oubli.

Les seuls faits sur lesquels on s'accorde sont l'action excitante de la suralimentation, surtout à base de glucides, et l'action inhibitrice que possède la sous-alimentation, même si elle est compatible avec une survie prolongée et un état général suffisant. Mais ni l'observation clinique, ni l'expérimentation n'ont pu indiquer le moyen d'affecter électivement, en agissant sur la nutrition, la formation ni la croissance des tumeurs malignes.

Les discordances et les contradictions si fréquemment relevées au cours de cette étude s'expliquent par les considérations suivantes :

a) Les notions tirées de la fréquence du cancer dans les diverses populations humaines ne sont que bien rarement fondées sur des études statistiques précises ; il est d'autre part bien difficile, sinon impossible de discerner la part des habitudes alimentaires incriminées, de celle de toute autre particularité du milieu extérieur, et de la constitution génétique. Aussi ne doit-on attribuer à ces notions qu'une valeur scientifique nulle ou très restreinte.

b) Au point de vue expérimental, le type des tumeurs étudiées a évolué avec les progrès de la technique : tumeurs de greffe, tumeurs provoquées par virus, tumeurs provoquées par applications, injection ou ingestion d'agents chimiques cancérigènes, tumeurs spontanées dans les lignées pures de prédisposition définie. Dans l'ignorance où nous sommes de la nature intime des tumeurs malignes, nous ne pouvons être sûrs que ces diverses tumeurs ont la même signification. D'autre part, on a été amené à utiliser des espèces animales différentes, n'ayant pas les mêmes besoins alimentaires et vitaminiques. Il n'y a donc rien qui doive surprendre dans les résultats discordants ou contradictoires obtenus par des auteurs différents à propos d'un même élément de la ration alimentaire ; cependant, les progrès de la technique biologique permettent dès à présent d'édicter un certain nombre de règles susceptibles d'assurer l'unification des méthodes expérimentales.

Quant aux méthodes de « traitement diététique du cancer » qui ont été proposées, surtout à l'étranger, — privation de vitamines, ou de sel, ou de graisses d'origine animale, sous-alimentation générale, régime alimentaire alternant, etc. — elles n'ont aucun fondement clinique ni expérimental valable ; et toute tentative de cet ordre restera prématurée, tant que nous ne connaissons pas un moyen d'aff-

fecter la nutrition des tumeurs de façon *élective*,
tout en satisfaisant aux besoins plastiques et éner-
gétiques de l'organisme.

Vu : *Le Doyen*,
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président*,
BÉNARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abderhalden.* — Biochem. Ztschr. 1931, 243, 142.
- Van Alstyne et Beebe.* — J1 med. res. 1931, 29, 217.
- Baumann, Rusch, Kline et Jakobi.* — Am. J. Cancer, 1940, 38, 76, 80.
- Bischoff, Long et Maxwell.* — Am.J.Cancer, 25,459.
- Carruthers.* — P. S. E. B. M., 1939, 40, 107.
— Am. J. Cancer, 1939, 35, 546, 553.
- Caspari.* — Ztschr. f. Krebsforsch. 1929, 29, 334.
- Dubois.* — Paris Médical. Transmission de l'adénocarcinome mammaire de la souris, N° 9-10, p. 94-100.
- Delbet.* — Bull. du Cancer, 1932, 21, 554.
- Fibiger.* — Ztschr. f. Krebsforsch, 1920, 1, 1.
- Freund et Kaminer.* — Biochem. Ztschr. 1924, 149, 245.
- Hill.* — Lancet, 1931, 1, 966.
- Hoffmann.* — Cancer and Diet. Arch. surg. 1931, 93, 50.

Kawamura et Kamikawa. — Transact. Jap. path.soc.
1930, 20, 668.

Kinosita. — Transact. Soc. Path. Jap., 1937, 27, 665,
727.

Kreyberg. — Act. Path. et microbiol. Scandinave,
1938, 37, 317, 338.

Krotkina. — Protheus of Oncologg, 1937, N° 2, p.
328-337.

Lauber, Hildebrand et Shoke. — Ztschr. f. Krebs-
forsch. 1939, 48, 447, 450.

Ligneris (De). — The South African Inst. f. med.
res. Annual rep. 1936, S. 28.

Maisin, Pourtaix et Caymex. — C.R. Sn. Bull. 1938,
127, 1477, 1478.

Makowsky. — Ztschr. f. Immunitätsforsch. 1936,
89, 425, 430.

Moreschi. — 1909, Ztschrift f. Immunitätsforsch.
2, 661.

Nakahara, Mori et Fujiwara. — Gann, 1939, 33, 13,
17. — 1938, 32, 465, 467.

Niskijama. — Gann, 1933, 29, 1.

Robdoni. — Cancro, 1933, 4, 203.

Rous. — J. exp. méd., 1914, 20, 435.

Rowntree et Sternberg. — Proc. S. Exp. Biol. and
Med. 1937, 36, 424.

Schneider. — Arch. f. Klin. Chir. 1937, 190, 397,
413.

Strong. — Am. J. of Cancer, 1939, 35, 401, 407.

Sharpless. — Arm. Puy. 106, 362, 367.

Sugira et Benedict. — J. Cancer, 1927, 10, 309.

Tannenbaum. — 1940. Am. Jl. Cancer, 38, 325-345.

Vlès et de Coulon. — Bull. de l'Académie de Médecine, 1933, n° 141.

